

Rec'd ST/PT 23 DEC 2004

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
8 janvier 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/002509 A3**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 38/05, 38/06, 38/07, 38/08, A23L 1/305

[FR/FR]; 31, rue des Hortensias, F-62217 Agny (FR).  
GAILLARD, Jean-Luc [FR/FR]; 24, rue Daniel Leman-  
ssier, F-14530 Luc sur Mer (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/001945

(74) Mandataire : CABINET BEAU DE LOMENIE; 27bis,  
rue du Vieux Faubourg, F-59800 Lille (FR).

(22) Date de dépôt international : 24 juin 2003 (24.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/08036 27 juin 2002 (27.06.2002) FR

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : INGRE-  
DIA [FR/FR]; 51, avenue Fernand Lobbedéz, F-2000 Arras  
(FR).

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : TAUZIN,  
Jérôme [FR/FR]; 10, rue aux Ours, F-62000 Arras (FR).  
MÍCLO, Laurent [FR/FR]; 143, avenue du Général  
Leclerc, F-54600 Villers les Nancy (FR). JLEFRANC,  
Catherine [FR/FR]; 60, avenue du Bois, F-59650  
Villeneuve d'Ascq (FR). BOUDIER, Jean-François

Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: USE OF CASEIN PEPTIDES FOR TREATING HYPERTENSION

(54) Titre : UTILISATION DE PEPTIDES DE LA CASEINE POUR TRAITER L'HYPERTENSION

(57) Abstract: The invention concerns the use for preparing anti-hypertensive medicines useful for treating or preventing hyper-  
tension, of one or more peptides having ACE inhibiting activity with IC<sub>50</sub> values not more than 60 µM, selected among peptide  
groups having the following amino acid sequences: Thr-Val-Tyr (SEQ ID NO: 1) Asn-Met-Ala-Ile-Asn-Pro-Ser-Lys (SEQ ID NO:  
2) Phe-Ala-Leu-Pro-Gln-Tyr (SEQ ID NO: 3) Phe-Pro-Gln-Tyr-Leu-Gln-Tyr (SEQ ID NO: 4) Phe-Ala-Leu-Pro-Gln-Tyr-Leu-Lys  
(SEQ ID NO: 5) Asn-Met-Ala-Ile-Asn-Pro (SEQ ID NO: 6) Phe-Ala-Leu-Pro (SEQ ID NO: 7). The invention also concerns a  
pharmaceutical composition containing, as active principle, an efficient amount of one or more said peptides, in combination with  
a pharmaceutically acceptable carrier. The invention further concerns a food product, in particular for supplementing the diet of  
persons liable to hypertension or wishing to prevent its occurrence, containing an efficient amount of one or more said peptides,  
in combination with food supports, in particular proteins, lipids or carbohydrates. Such a food product may also include at least  
one of the peptides having the following amino acid sequences: Ala-Leu-Asn-Glu-Ile-Asn-Gln-Phe-Tyr-Gln-Lys (SEQ ID NO: 8)  
Ala-Leu-Asn-Glu-Ile-Asn-Gln-Phe-Tyr (SEQ ID NO: 9) Tyr-Leu (SEQ ID NO: 10).

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation pour la préparation de médicaments à activité de type antihypertensive, utiles pour  
le traitement ou la prévention de l'hypertension d'un ou plusieurs peptides, ayant une activité inhibitrice vis-à-vis de l'ECA avec  
des valeurs d'IC<sub>50</sub> de l'ordre ou inférieures à 60 µM, choisis parmi le groupes de peptides ayant les séquences en acides aminés  
ci-après: Thr-Val-Tyr (SEQ ID NO: 1) Asn-Met-Ala-Ile-Asn-Pro-Ser-Lys (SEQ ID NO: 2) Phe-Ala-Leu-Pro-Gln-Tyr (SEQ ID NO  
: 3) Phe-Pro-Gln-Tyr-Leu-Gln-Tyr (SEQ ID NO: 4) Phe-Ala-Leu-Pro-Gln-Tyr-Leu-Lys (SEQ ID NO: 5) Asn-Met-Ala-Ile-Asn-Pro  
(SEQ ID NO: 6) Phe-Ala-Leu-Pro (SEQ ID NO: 7). Elle concerne aussi une composition pharmaceutique contenant, à titre de  
principe actif, une quantité efficace d'un ou plusieurs des peptides, précités, en combinaison avec un véhicule pharmaceutiquement  
acceptable. Elle concerne aussi un produit alimentaire, notamment utile pour supplémer l'alimentation des personnes sujettes à  
l'hypertension ou désireuses de prévenir son apparition, contenant une quantité efficace d'un ou plusieurs des peptides précités, en  
combinaison avec des supports alimentaires, notamment de nature protéique, lipidique ou glucidique. Un tel produit alimentaire  
peut comprendre également au moins l'un des peptides ayant les séquences en acides aminés ci-après: Ala-Leu-Asn-Glu-Ile-Asn-  
Gln-Phe-Tyr-Gln-Lys (SEQ ID NO: 8) Ala-Leu-Asn-Glu-Ile-Asn-Gln-Phe-Tyr (SEQ ID NO: 9) Tyr-Leu (SEQ ID NO: 10).

WO 2004/002509 A3



(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 15 avril 2004

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatl Application No

PCT/JP 03/01945

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/05 A61K38/06 A61K38/07 A61K38/08 A23L1/305

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	TAUZIN JEROME ET AL: "Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from tryptic hydrolysate of bovine alphaS2-casein." FEBS LETTERS, (2002 NOV 6) 531 (2) 369-74.	1-5
A	XP004391663 page 369, left-hand column, paragraph 2 -right-hand column, paragraph 2 page 373, right-hand column, paragraph 1  EP 0 445 606 A (SHOWA SANGYO CO ;AGENCY IND SCIENCE TECHN (JP)) 11 September 1991 (1991-09-11) page 2, line 3 - line 6; claim 8; table 1 page 2, line 39 -page 3, line 54  -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2003

Date of mailing of the international search report

23/12/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Charles, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT 03/01945

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>YAMAMOTO ET AL: "Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from <i>Lactobacillus helveticus</i> CP790"</p> <p>JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION. CHAMPAIGN, ILLINOIS, US,</p> <p>vol. 77, no. 4, 1994, pages 917-922, XP002095595</p> <p>ISSN: 0022-0302</p> <p>page 917, right-hand column, paragraph 2; tables 1,2</p> <p>page 921, right-hand column, paragraph 2</p>	1-6
A	<p>YAMAMOTO N ET AL: "PURIFICATION AND CHARACTERIZATION OF AN ANTIHYPERTENSIVE PEPTIDE FROM A YOGURT-LIKE PRODUCT FERMENTED BY <i>LACTOBACILLUS HELVETICUS</i> CPN4"</p> <p>JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION. CHAMPAIGN, ILLINOIS, US,</p> <p>vol. 82, no. 7, July 1999 (1999-07), pages 1388-1393, XP000850204</p> <p>ISSN: 0022-0302</p> <p>page 1388, right-hand column, paragraph 1</p> <p>page 1390, left-hand column, paragraph 2</p> <p>page 1392, left-hand column, paragraph 1</p> <p>-right-hand column, paragraph 1</p>	1-6
A	<p>FR 2 650 955 A (AGRONOMIQUE INST NAT RECH)</p> <p>22 February 1991 (1991-02-22)</p> <p>page 1, line 4 -page 2, line 8</p> <p>page 9, line 15 - line 33</p> <p>page 10, line 32 - line 37</p>	1

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0445606	A	11-09-1991	JP	3103363 B2		30-10-2000
			JP	3284694 A		16-12-1991
			DE	69124274 D1		06-03-1997
			DE	69124274 T2		14-08-1997
			EP	0445606 A1		11-09-1991
			JP	3186781 B2		11-07-2001
			JP	6087886 A		29-03-1994
			JP	2001122802 A		08-05-2001
			JP	2001233789 A		28-08-2001
			KR	150798 B1		17-08-1998
			US	5238921 A		24-08-1993
FR 2650955	A	22-02-1991	FR	2650955 A1		22-02-1991
			AT	112683 T		15-10-1994
			DE	69013350 D1		17-11-1994
			DE	69013350 T2		23-03-1995
			DK	487619 T3		13-03-1995
			EP	0487619 A1		03-06-1992
			ES	2064759 T3		01-02-1995
			WO	9102539 A1		07-03-1991

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/PT/03/01945

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K38/05 A61K38/06 A61K38/07 A61K38/08 A23L1/305

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K A23L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	TAUZIN JEROME ET AL: "Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from tryptic hydrolysate of bovine alphaS2-casein." FEBS LETTERS, (2002 NOV 6) 531 (2) 369-74.  ' XP004391663 page 369, colonne de gauche, alinéa 2 -colonne de droite, alinéa 2 page 373, colonne de droite, alinéa 1 ---	1-5
A	EP 0 445 606 A (SHOWA SANGYO CO ;AGENCY IND SCIENCE TECHN (JP)) 11 septembre 1991 (1991-09-11) page 2, ligne 3 - ligne 6; revendication 8; tableau 1 page 2, ligne 39 -page 3, ligne 54 --- -/--	1-6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 décembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/12/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Charles, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/1993/03/01945

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>YAMAMOTO ET AL: "Antihypertensive effect of the peptides derived from casein by an extracellular proteinase from Lactobacillus helveticus CP790"</p> <p>JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION. CHAMPAIGN, ILLINOIS, US,</p> <p>vol. 77, no. 4, 1994, pages 917-922, XP002095595</p> <p>ISSN: 0022-0302</p> <p>page 917, colonne de droite, alinéa 2; tableaux 1,2</p> <p>page 921, colonne de droite, alinéa 2</p>	1-6
A	<p>YAMAMOTO N ET AL: "PURIFICATION AND CHARACTERIZATION OF AN ANTIHYPERTENSIVE PEPTIDE FROM A YOGURT-LIKE PRODUCT FERMENTED BY LACTOBACILLUS HELVETICUS CPN4"</p> <p>JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, AMERICAN DAIRY SCIENCE ASSOCIATION. CHAMPAIGN, ILLINOIS, US,</p> <p>vol. 82, no. 7, juillet 1999 (1999-07), pages 1388-1393, XP000850204</p> <p>ISSN: 0022-0302</p> <p>page 1388, colonne de droite, alinéa 1</p> <p>page 1390, colonne de gauche, alinéa 2</p> <p>page 1392, colonne de gauche, alinéa 1</p> <p>-colonne de droite, alinéa 1</p>	1-6
A	<p>FR 2 650 955 A (AGRONOMIQUE INST NAT RECH)</p> <p>22 février 1991 (1991-02-22)</p> <p>page 1, ligne 4 -page 2, ligne 8</p> <p>page 9, ligne 15 - ligne 33</p> <p>page 10, ligne 32 - ligne 37</p>	1

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0445606	A	11-09-1991	JP 3103363 B2	30-10-2000
			JP 3284694 A	16-12-1991
			DE 69124274 D1	06-03-1997
			DE 69124274 T2	14-08-1997
			EP 0445606 A1	11-09-1991
			JP 3186781 B2	11-07-2001
			JP 6087886 A	29-03-1994
			JP 2001122802 A	08-05-2001
			JP 2001233789 A	28-08-2001
			KR 150798 B1	17-08-1998
			US 5238921 A	24-08-1993
FR 2650955	A	22-02-1991	FR 2650955 A1	22-02-1991
			AT 112683 T	15-10-1994
			DE 69013350 D1	17-11-1994
			DE 69013350 T2	23-03-1995
			DK 487619 T3	13-03-1995
			EP 0487619 A1	03-06-1992
			ES 2064759 T3	01-02-1995
			WO 9102539 A1	07-03-1991